

Reg. PCT/PTC 16 MAR 2005

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/037291 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 47/08, (74) Anwälte: SCHOLZ, Hartmut usw.; Rheinstr. 64, 12159 Berlin (DE).
47/16, 45/08
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/003376 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, CA, IL, IN, US.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 11. Oktober 2003 (11.10.2003) (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 102 48 601.8 17. Oktober 2002 (17.10.2002) DE
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- (71) Anmelder und
(72) Erfinder: GOLDSTEIN, Naum [DE/DE]; Ziegelstr. 2, 10117 Berlin (DE). GOLDSTEIN, Roman [DE/DE]; Ziegelstr. 2, 10117 Berlin (DE).
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHARMACEUTICAL PRODUCT FOR ENDONASAL ADMINISTRATION FOR TREATING CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES AND DISORDERS

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHES MITTEL ZUR ENDONASALEN APPLIKATION BEI DER BEHANDLUNG VON KRANKHEITEN UND STÖRUNGEN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS

(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutical product consisting of one or more standard active substances and/or of one or more standard metabolites acting on the central nervous system. Said active substances are added with substances acting on the nasal mucous membrane for endonasal administration.

(57) Zusammenfassung: Pharmazeutisches Mittel aus einem oder mehreren herkömmlichen, auf das zentrale Nervensystem einwirkenden Arzneimitteln und/oder Metaboliten. Den Arzneimitteln sind nasenschleimhautaktive Substanzen zur endonasalen Applikation zugesetzt.



WO 2004/037291 A1

Pharmazeutisches Mittel zur endonasalen
Applikation bei der Behandlung von Krankheiten
und Störungen des zentralen Nervensystems

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Mittel mit auf das zentrale Nervensystem einwirkenden Wirkstoffen, dem eine nasenschleimhautaktive Substanz zur endonasalen Applikation zugesetzt ist.

- 5 Der therapeutische Einsatz von Sauerstoffradikalen und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukte ist bekannt. So ist z.B. die Anwendung von $O_2^{\bullet-}$ für die Behandlung von Bronchialasthma bekannt (N.Goldstein u.a., Adjuvan-
- 10 te Inhalationstherapie des Asthma bronchiale mit exogenem Superoxid; Phys Rehab Kur Med 7, 1997, 138-140). Es ist auch bekannt, dass die Inhalation von gasphasigem Superoxid oder Wasserstoffperoxids in niedrigen Kon-
- 15 zentrationen die schmerzlindernde Wirkung der Analgetika verstärken, die enteral oder parenteral bzw. intra-peritoneal eingeführt werden wie es Goldstein u.a. (s. Goldstein et al: Exogenous gaseous superoxide potenti-

ates the antinociceptive effect of opioid analgesic agents, Inflamm. Res., 45, 1996, 473-478), beschreiben und aus der DE 195 14 522 bekannt ist. Außerdem ist es aus der DE 197 08 643 bekannt, gasförmiges Superoxid oder Wasserstoffperoxid eine therapeutische Anwendung bei Morbus Parkinson anzuwenden.

Eine der prinzipiell möglichen Methoden der Behandlung und Regulation von Funktionen des Organismus von Säugern ist eine direkte Stimulation bzw. Einwirkung auf das limbische und retikuläre System des Gehirns, verwirklicht durch die Einwirkung auf den Hypothalamus. Der Hypothalamus ist ein wichtiges Teil des Gehirns, das für die Steuerung des inneren Milieus und die Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus verantwortlich ist.

Intergrative Funktionen des Hypothalamus umfassen die vegetativen, somatischen und hormonellen Reaktionen des Organismus, besonders die Steuerung der Aktivität endokriner und exokriner Drüsen, die Steuerung des Schlafes/Wachseins, die Schmerzempfindung, das Durst- und Hungergefühl, hormonelle Steuerung, emotionalen Reaktionen u.a. Die Besonderheiten seines Aufbaus und seiner Funktion machen den Hypothalamus zum Ziel für die adäquate und nicht invasive, nicht traumatische Methode zur Behandlung und zur Einwirkung auf verschiedene gestörte Funktionen des Organismus.

Spezielle Neuronen des Hypothalamus haben chemorezeptorische Funktion. Sie sind gegen die Veränderungen physiologisch wichtiger Parameter des Blutes und des Liquors empfindlich. Sie sind damit zur Rezeption informativer Signale aus Innerem des Organismus und aus der Umwelt fähig. Die Informationssignale aus dem inneren Milieu des Organismus werden mittels einfacher Metaboliten weitergeleitet, zum Beispiel durch Aminosäuren, Kohlenhydrate, Peptiden, Nukleotiden. An der Vermittlung solcher Signale nehmen auch Hormone und ihre Derivate,

Mediatoren und/oder Neurotransmitoren und andere natürliche und künstliche Regulatoren teil.

Die Informationssignale aus der Umwelt, zum Beispiel aus der eingeatmeten Luft, werden vom Hypothalamus durch die Exterorezeptore der Nasenhöhle wahrgenommen und rufen entsprechende Reaktionen des Organismus hervor. Der Hypothalamus ist daher ein geeigneter Angriffspunkt für Arzneimittel und metabolische Moleküle zur Steuerung physiologischer Effekte.

Im Unterschied zu einer enteralen oder parenteralen Methode der Anwendung von Arzneimitteln kann ihre endonassale Applikation in viel kleineren als den allgemeingültigen Konzentrationen und Dosen viele Vorteile haben. Zu diesen Vorteilen gehören in erster Linie die Herabsetzung der toxischen Effekte bzw. der Nebenwirkungen. Ein anderer wichtiger Vorteil der nasalen Applikationen von Arzneimitteln ist ihr nicht invasiver Charakter.

In der DE 195 14 522 C1 ist die Potenzierung von Analgetika allerdings nur im Zusammenhang mit SAR (Sauerstoffanionenradikale) beschrieben. Dabei handelt es sich ausschließlich um eine getrennte Anwendung von SAR (i/nasal) und Analgetika (i/p bzw. per os) und das Analgetikum wurde nicht intranasal appliziert. Die praktische Anwendung dieser Mittel ist kompliziert, denn sie basieren auf zwei nacheinander folgenden Applikationen, nämlich SAR und Analgetika, und die Erhöhung der schmerzlindernden Wirkung ist dabei mäßig, während die therapeutische intranasale Anwendung von SAR bei der Behandlung von Morbus Parkinson überraschend gut ist.

Aus der DE 693 21 458 T2 ist die Anwendung von absorptionsfördernden Mitteln bekannt. Dabei handelt es sich allerdings um eine Form einer geförderten Verabreichung, nicht aber um eine Potenzierung der Wirkung be-

grenzter Arten von Analgetika. Für die therapeutische Anwendung von opioider Analgetika werden ausschließlich polare Metabolite, nämlich Glucuronide, von opioiden Analgetika angewendet, die eine höhere Wirksamkeit im Vergleich zu den Ausgangssubstanzen (Morphin, Codein, Levorphanol u.a.) entfalten sollen. Die schmerzlindernde Wirkung soll sich dabei bei einer Konzentration von Morphin-6-glucuronid 0,15 mg/kg Körpergewicht entwickeln.

Für die therapeutische Anwendung werden ausschließlich polare Metabolite opioider Analgetika beschrieben, die jedoch zur Entfaltung einer schmerzlindernden Wirkung von Morphin per se nicht geeignet sind. Ferner soll die arzneiliche Form von Analgetika nur in Zusammenhang mit absorptionsfördernden Mitteln aus einem kationischen Polymer, einem biohaftenden Mittel, einem oberflächenaktiven Mittel, einer Fettsäure, einem Helatbildner, einem schleimlösenden Mittel, einem Cyklodextrin oder einem Mikrokügelchenpräparat erfolgen.

Schließlich wird in der DE 690 17 690 T2 eine Form der Abreichung, nicht aber die Potenzierung der Wirkung verschiedener arzneilicher Substanzen bzw. Metabolite behandelt. Die Zusammensetzungen bestehen aus Absorptionsverstärkern, nämlich oberflächenaktiven Mitteln, vom nichtionischen Typ bzw. aus Gallesalzderivaten und einem Arzneimittel wie Insulin oder Calcitonin.

Ferner sind in der Literatur die Versuche einer direkten endonasalen Anwendung von Arzneimitteln beschrieben. So ist die endonasale Einleitung des 6-Glucuronids des Morphins mit dem Ziel der Herabsetzung der Nebenwirkung des Arzneimittels bekannt (Illum L. et al., 1996, Biopharm. Drug Dispos., 17(8):717-724).

In einem anderen Beispiel ist die endonasale Anwendung von Bromocriptin beschrieben, die in der Absicht der Verminderung der Nebeneffekte auf den Gastrointestinaltrakt unternommen wurde (Cicinelli E. et al., 1996, J. Endocrinol. Invest. 19(7):427-432).

Der Hypothalamus ist ein geeigneter Angriffspunkt für endonasal applizierte Arzneimittel zur Einwirkung auf das zentrale Nervensystem, wie es bei Illum L et al. (1996), sowie Bechgaard E. et al. (J. Pharm. Pharmacol., 1997, 49 (8):747-750) beschrieben ist. Weiterhin ist aus der RU-PS 2 149 043 eine Methode der Behandlung zerebraler Angiodystonie mittels endonasaler Applikation eines Lituitrin enthaltenden Aerosols bekannt.

In einer Reihe von Fällen werden auch natürliche Hormone bzw. deren synthetischen Analoga und/oder Derivate endonasal verwendet. Beispielsweise sind Estrene bekannt, die indirekt auf den Hypothalamus einwirken. In Patent WO 9610032, Autoren: D. Berliner et al., ist die Anwendung von Steroiden beschrieben, z.B. 1,3,5(10)-16-Estratetraen-3-ol, welche die neuroepithelialen Rezeptoren der Nasenschleimhaut anregen können und durch die Nasenhöhle der Rezipienten eingeführt werden. Es ist auch die endonasale Anwendung von Norpregnan für die Steuerung des Sexualverhaltens bekannt.

Ein wesentlicher Mangel bisher beschriebener Arzneimittel zur endonasalen Applikation mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem ist ihre ungenügende Heileffektivität. Der Grund der niedrigen Effektivität bisheriger endonasal applizierter Arzneimittel liegt offensichtlich an der ungenügenden Sensibilität rezeptorischer Strukturen der Zielorgane, vor allen der Kerne des Hypothalamus und anderen Strukturen des Gehirnes, bzw. in der hohen Schwelle der Anregung der beteiligten Rezeptoren. Daher haben endonasale Applikationen von

Arzneimitteln mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem bisher nur eine beschränkte Anwendung gefunden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Wirksamkeit von Arzneimitteln, Metaboliten und/oder anderen Wirkstoffen der eingangs beschriebenen Art, die zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems dienen, zu steigern, die übliche Dosierung erheblich zu reduzieren und eine schnellere, prolongierte Wirksamkeit zu erzielen.

Gelöst wird diese Aufgabe dadurch, dass eine kombinierte Zusammensetzung von freiradikalen Produkten mit biologisch aktiven Substanzen zur Potenzierung der Wirkung angewendet wird, wobei die Potenzierung in Kombination mit Sauerstoffanionenradikalen (SAR) und/oder stickoxid-aktiven Produkten erfolgt.

Durch diese Maßnahmen, nachfolgend NSAS abgekürzt, wird ein pharmazeutisches Mittel geschaffen, mit dem die Nasenschleimhaut eines Patienten zunächst sensibilisiert wird. Die Anwendung von verschiedenen Substanzen inkl. Metaboliten ist so möglich. Dabei erfolgt die Potenzierung nicht nur in Kombination mit SAR, sondern auch mit NO-aktiven Produkten. Angewendet wird ausschließlich eine kombinierte Zusammensetzung freiradikaler Produkte mit biologisch aktiven Substanzen. Die praktische Anwendung ist dadurch wesentlich einfacher, und es wird eine signifikant höhere schmerzlindernde Wirkung bei gleicher Dosierung erzielt, bzw. es werden die gleichen Effekte bei signifikant niedrigerer Dosierung von Analgetika erreicht.

Ferner wird es möglich, pharmazeutisch wirksame Stoffe, die üblicherweise als Tabletten, Tropfen, Spritzen oder dgl. appliziert werden müssen, als ein Nasenspray oder Nasensalbe verabreicht werden können. Die pharmazeutisch wirksamen Stoffe können dadurch in wesentlich geringeren Dosierungen eingesetzt werden und

geringeren Dosierungen eingesetzt werden und erzielen dabei trotzdem die gleiche Wirkung, wie bei bisher üblichen höheren Dosierungen.

5 Zur Ausgestaltung ist es vorgesehen, dass die NSAS Sauerstoffradikale und/oder deren Folge- oder Abbauprodukte, nämlich Perhydroxylradikale, Wasserstoffperoxid, Hydroperoxid-Radikale oder deren Hydratcluster sind, sowie dass die nasenschleimhautaktiven Substanzen -
10 Formen des Stickstoffmonoxids (NO) und deren Vorläufer oder Folgeprodukte sind.

Weitere vorteilhafte Maßnahmen sind in den Unteransprüchen beschrieben. Die Erfindung wird nachfolgend näher beschrieben.

15 Überraschend wurde gefunden, dass durch Zusatz von sogenannten vaso- oder NSAS zu Arzneimitteln, welche auf das zentrale Nervensystem einwirken, eine erhebliche Wirkungssteigerung des betreffenden Arzneimittels erreicht werden kann, wenn das Arzneimittel und die NSAS als Gemisch verabreicht werden.

20 Mit dem der Erfindung zugrunde liegenden Begriff der vaso- oder nasenschleimhautaktiven Substanzen sind insbesondere die Sauerstoffradikale bzw. Radikalbildner $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $\cdot O_2H$, deren Hydratcluster oder auch Singulett-Sauerstoff 1O_2 , nämlich vasoaktiven NO-Formen und bio-
25 chemische Substanzen wie Arginin, Bradykinin, Harnstoff gemeint, welche eine im erfindungsgemäßen Sinne ähnliche physiologische Wirkung aufweisen.

Wesentlich für die Erfindung ist, dass die Sauerstoffanionenradikale gleichzeitig mit dem Arzneimittel in
30 Form eines endonasal zu verabreichenden Gemisches verabreicht werden, vorzugsweise in flüssiger Form.

Hierbei werden die Sauerstoffanionradikale, bzw. Stickoxid, aufgrund ihres metastabilen Zustandes unmittelbar

vor der Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung mit dem betreffenden Arzneimittel vermischt.

Die Bildung der Sauerstoffanionradikale ist in der vorliegenden Erfindung durch chemische bzw. enzymatische Generierung möglich, z.B. durch Xanthinoxidase (Fridovich, I., (1970), "Quantitative aspects of the production of superoxide anion radical by milk xanthine oxidase." J. Biol. Chem. 245, 4053). Ebenso können die Sauerstoffanionenradikale physikalisch erzeugt werden, z.B. mit Hilfe eines Superoxidgenerators (Erfinder: Goldstein N., Pat. DE 195 12 228, 1995)

Die Bildung der NO-Produkte ist in der vorliegenden Erfindung durch chemische bzw. enzymatische Generierung möglich, z.B. durch NO-Synthase.

In einer Ausführungsform wird eine wässrige Lösung des betreffenden Arzneimittels unmittelbar vor Verabreichung mit einer der entsprechenden Menge einer 10^{-5} mol/L H_2O_2 Lösung versetzt. Anschließend wird das Gemisch in Form eines Nasalsprays oder einer anderen Darreichungsform appliziert. Das Volumen einer einmaligen Dosierungseinheit des Nasalsprays beträgt zwischen 50 und 500 μ l einer Lösung oder Mischung von Arzneimittel und Sauerstoffradikalen als vasoaktive Substanzen.

Vorzugsweise beträgt das Volumen einer einmaligen Dosierungseinheit des Nasalsprays 100 - 200 μ l. Dabei beträgt die Konzentration des Wasserstoffperoxids in der Dosierungseinheit zwischen 10^{-12} Mol/l bis 10^{-1} Mol/l, bevorzugt 10^{-8} Mol/l bis 10^{-2} Mol/l und höchst bevorzugt 10^{-5} Mol/l. Die absolute Menge des Arzneimittels in der einmaligen Dosierungseinheit beträgt 0,0001 bis 100 mg, vorzugsweise 0,1 - 10 mg.

In einer weiteren Ausführungsform wird ein Gemisch aus Xanthin-Oxidase und Xanthin als Quelle für die Sauerstoffanionenradikale angewandt. Eine Lösung von Xanthin-Oxidase und Xanthin entsprechender Aktivität bzw.

Konzentration wird direkt vor Verabreichung mit einer Lösung des betreffenden Arzneimittels gemischt. Das Volumen einer einmaligen Dosierungseinheit des Nasalsprays beträgt zwischen 50 und 500 µl einer Lösung oder Mischung von Arzneimittel und Xanthin/Xanthinoxidase.

Vorzugsweise beträgt das Volumen einer einmaligen Dosierungseinheit des Nasalsprays 200 µl. Dabei beträgt die Konzentration von Xanthinoxidase zwischen 0,01 mg/ml und 10 mg/ml, bevorzugt zwischen 0,05 mg/ml und 5 mg/ml und höchst bevorzugt zwischen 0,1 mg/ml und 1 mg/ml. Die Konzentration von Xanthin beträgt zwischen 0,1 mg/ml und 100 mg/ml, bevorzugt zwischen 1 mg/ml und 50 mg/ml und höchst bevorzugt zwischen 5 mg/ml und 25 mg/ml. Die absolute Menge des Arzneimittels in der einmaligen Dosierungseinheit beträgt 0,0001 mg bis 100 mg, vorzugsweise 10 mg.

Aufgrund der Vielzahl individueller Parameter bei der Behandlung der Krankheiten des zentralen Nervensystems (individuelle Pharmakokinetik des Arzneimittels, Ursache der Störung, etc.) lassen sich genaue Angaben zu der normalerweise üblichen Dosierung des jeweiligen Arzneimittels vorzugsweise anhand von Vergleichswerten treffen, welche an einem Individuum erhalten wurden.

Der neuartige Effekt, welcher der vorliegenden Erfindung zugrunde liegt, besteht u.a. in einer synergistischen, therapeutischen Wirkung von vasoaktiven Substanzen, z.B., Sauerstoffanionradikalen und/oder seiner Folge- oder Abbauprodukte und dem applizierten Arzneimittel bei gemeinsamer intranasaler Applikation, so dass die zur Erzielung eines definierten Effektes erforderliche Dosis um mindestens 50 % reduziert werden kann.

Um den erfindungsgemäßen synergistischen Effekt zu erreichen, sind beispielsweise die Arzneimittel Promedol,

Metamizol, Phenobarbital, Dermorphin, Dopamin, Methadon, Tramadol, Viagra oder Clonidin geeignet.

Die folgenden Beispiele demonstrieren die neuen Wirkungseffekte der Kombination dieser vasoaktiven Substanzen, z.B., Sauerstoffanionen- bzw. Stickstoffradikalen mit entsprechenden Medikamenten entsprechend der vorliegenden Erfindung. Untersucht wurden regulatorische bzw. therapeutische Wirkungen auf die entsprechenden Funktionen des gesunden und kranken Organismus von Tieren und/oder Menschen.

Beispiel 1:

Die folgenden Experimente mit Ratten zeigen, dass bei einer endonasalen Applikation einer Zusammensetzung aus H_2O_2 in der Konzentration von 10^{-5} mol/l ($3,4 \cdot 10^{-4}$ mg/kg Körpergewicht) und Glukose in der Dosis 20 mg (d. h. 100 mg/kg Körpergewicht) die Nahrungsmotivation bei den Versuchstieren bedeutend verringert wird. Die Experimente wurden mit Männchen von weißen Ratten durchgeführt. Die Tiere der Kontrollgruppe 1 (n=13) bekamen destilliertes Wasser, die Tiere der Kontrollgruppe 2 (n=7) bekamen eine Glukoselösung und die Tiere der experimentellen Gruppe (n=9) bekamen die Zusammensetzung H_2O_2 +Glukose. Die Beobachtungsdauer war 17 Tage. In den ersten 11 Tagen wurden die Tiere einer kontrollierten teilweisen Nahrungsdeprivation (20g trocknes Mischfutter pro Tier) unterworfen. In der ersten Woche des Experimentes wurde das Ausgangsniveau der Nahrungsmotivation in der Abwesenheit des studierten Präparates bewertet. Es wurden die folgenden Parameter untersucht:

- latente Periode (LP) des Herantretens zur Nahrung nach ihrer Bereitstellung in Sekunden;
- Zeit des Konsums der Nahrung, in Sekunden (Tfut.);
- Zahl der Unterbrechungen der Nahrungsaufnahme (Ubr.)

Nach der zweiten Woche, ohne Veränderung der Futterbedingungen, wurde das Präparat zweimal täglich in einer Dosis von 20 µl pro Tier eingeführt und die Registrierung aller Parameter fortgesetzt. Nach der zweiten Woche wurden die Tiere ad libidum gefüttert. Die Einleitung des Präparates und die Registrierung der Parameter blieben dabei ohne Veränderungen. Die Ergebnisse der Forschung sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. In diesen und allen anderen Tabellen sind die Befunde als Mittelwert ± Standardfehler angeführt.

Tabelle 1: Parameter der Nahrungsmotivation in Kontrollgruppe 1 und Kontrollgruppe 2 im Vergleich mit der experimentellen Gruppe vor und nach Gabe des Präparates.

Tiergruppen	Vor Gabe des Präparates			Nach Gabe des Präparates		
	LP [s]	T _{fit} [s]	Ubr. [s]	LP [s]	T _{fit} [s]	Ubr. [s]
Kontrollgruppe 1 Intakte Tiere	76,9±15,5	419,0±25,2	3,8±0,4	42,2±3,7	489,4±3,7	3,9±0,5
Kontrollgruppe 2 Glukose endonasal	78,1±14,3	421,6±27,2	3,6±0,5	48,1±12,1	495,7±11,4	4,1±0,4
Experiment H ₂ O ₂ + Glukose endonasal	83,3±13,9	417,2±16,0	3,8±0,4	73,1±11,9 **)	443,0±17,8 *)	3,7±0,6

*) = p < 0,05; und **) = p < 0,01 in Vergleich zu den Kontrollgruppen 1 und 2

Tabelle 2: Veränderung der Parameter der Nahrungsmotivation in den Gruppen Kontrollgruppe 1 bzw. Kontrollgruppe 2 und Experiment. Testierung vor der Gabe des Präparates Minus Testierung nach der Gabe des Präparates.

Tiergruppen	LP	T _{fit}	Ubr.
Kontrollgruppe 1, Intakte Tiere	34,8±16,0	-70,4±27,2	-0,2±0,8
Kontrollgruppe 2, Glukose endonasal	30,0±14,9	-74,1±31,6	-0,5±0,4
Experiment H ₂ O ₂ + Glukose endonasal	10,2±18,1 *)	-25,8±21,5	0,1±0,7

*) Signifikanz p < 0,05 gegenüber den Kontrollgruppen 1 und 2.

Die Ergebnisse zeigen, dass die 4-tägige (2 mal pro Tag) Gabe der Zusammensetzung H_2O_2 +Glukose zu einer signifikanten Prolongation der latenten Periode des Herantretens zur Nahrung führt.

5 Beispiel 2:

Die Experimente wurden wie in Beispiel 1 durchgeführt. Die Tiere der Kontrollgruppe 1 (n=13) bekamen destilliertes Wasser, die Tiere der Kontrollgruppe 2 (n=6) bekamen eine Glutaminsäure-Lösung und die Tiere der experimentellen Gruppe (n=9) bekamen die Zusammensetzung H_2O_2 +Glutaminsäure (H_2O_2 in der Konzentration 10^{-5} mol/l ($3,4 \cdot 10^{-4}$ mg/kg Körpergewicht) und Glutaminsäure 10^{-3} mol/l, d. h. $1,74 \cdot 10^{-2}$ mg/kg Körpergewicht). Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt.

15 Tabelle 3: Parameter der Nahrungsmotivation in den Gruppen Kontrollgruppe 1 bzw. Kontrollgruppe 2 und Experiment vor und nach der Gabe der Zusammensetzung H_2O_2 + Glutaminsäure.

Tiergruppen	Vor Gabe des Präparates			Nach Gabe des Präparates		
	LP [s]	T _{fix} [s]	Ubr. [s]	LP [s]	T _{fix} [s]	Ubr. [s]
Kontrollgruppe 1, Intakte Tiere	76,9±15,5	419,0±25,2	3,8±0,4	42,2±3,7	489,4±3,7	3,9±0,5
Kontrollgruppe 2 Glutaminsäure endo- nasal	69,6±15,9	414,0±30,6	4,1±0,6	36,3±4,1	491,2±9,4	3,7±0,5
Experiment H_2O_2 + Glutaminsäure endonasal	45,6±5,2	439,9±5,2	4,8±0,7	54,6±10,0 *)	413,2±22,2 **)	5,1±0,6

20 *) Signifikanz $p < 0,05$ und **) $p < 0,01$ gegenüber den Kontrollgruppen 1 und 2

Tabelle 4: Veränderung der Parameter der Nahrungsmotivation in den Gruppen Kontrollgruppe 1 bzw. Kontrollgruppe 2 und Experiment. Testierung vor Gabe des Präparates minus die Testierung nach der Gabe des Präparates.

Tiergruppen	LP [s]	T _{ant.} [s]	Ubr. [s]
Kontrollgruppe 1 Intakte Tiere	34,8±16,0	-70,4±27,2	-0,2±0,8
Kontrollgruppe 2 Glutaminsäure endonasal	33,3±13,1	-77,2±26,6	0,4±0,6
Experiment H ₂ O ₂ + Glutaminsäure endonasal	-9,0±12,4 *)	26,7±17,2 **)	-0,3±0,7

*) Signifikanz $p < 0,05$ und **) $p < 0,01$ gegenüber der Kontrollgruppe.

- 5 Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die Gabe der Zusammensetzung H₂O₂+Glutaminsäure zur signifikanten Erhöhung der latenten Periode des Herantreten zur Nahrung und der Rückbildung der Zeit der Fütterung führte. Ferner wird gezeigt, dass die Verabreichung aus Sauerstoffradikalen in der Form von H₂O₂ in der Konzentration 10⁻⁵ mol/l und Glutaminsäure (10⁻³ mol/l) eine hemmende Wirkung auf die Nahrungsmotivation bei den Versuchstieren aufweist.

Beispiel 3:

- 15 An 6 Freiwilligen wurde eine plazebokontrollierte Untersuchung durchgeführt. In einer 2-3-maligen täglichen endonasalen Applikationen wurden H₂O₂+Glukose-Mischungen in Konzentrationen von 6,8*10⁻⁷ mg H₂O₂ und 0,01 g Glukose verabreicht.
- 20 Die Untersuchung wurde an gesunden Freiwilligen beiderlei Geschlechts und einer erhöhten Körpermasse durchgeführt. Das mittlere Alter der Testpersonen betrug bei den Frauen: 49,4 ± 8,1 Jahre und bei den Männern 52,2 ± 5,8 Jahre. Die Ergebnisse der Senkung des Körpergewichts sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Dynamik der Senkung des Körpergewichts bei den Testpersonen (die gemischte Gruppe, 4 Frauen) als Ergebnis endonasaler Applikationen der Zusammensetzung H₂O₂+Glucose mit 6,8*10⁻⁷ mg H₂O₂ und 0,01 g Glukose.

Gruppen (Männer+Frauen)	Körpergewicht [kg] (Ausgangswert)	Körpergewicht [kg] nach 14 Tagen	Körpergewicht [kg] nach 56 Tagen	maximale Rückbildung des Körpergewichts (in % zum Ausgangswert)
Applikation von Plazebo (n=6)	89,6±13,4	90,5±14,3	90,1±13,2	-
Applikation der Zusammen- setzung H ₂ O ₂ +Glukose (n=6)	91,8±12,2	87,7±12,9	78,5±10,2*)#)	15,5%

*) Signifikanz $p < 0,05$ gegenüber der Gruppe Plazebo; #) Signifikanz $p < 0,05$ gegenüber der Anfangsmasse des Körpers in der gegebenen Gruppe.

- 5 Die Ergebnisse zeigen, dass die Verabreichung des H₂O₂/Glukosegemisches im Vergleich zum Plazebo zur Unterdrückung des Appetites und der gesetzmäßigen Senkung des Körpergewichts führt.

Beispiel 4:

- 10 Untersucht wurde die antinozizeptive bzw. schmerzlin-
dernde Wirkung von Promedol (Trimeperidine) infolge en-
donasaler Applikation der Kombination H₂O₂+Promedol.
Die Experimente wurden mit geschlechtsreifen Männchen
rassenloser weißer Ratten durchgeführt. Im Schmerztest
15 wurde der Wert des kritischen Druckes (WKD) auf die
hintere Pfote der Ratten gemessen. Der kontrollierte
Druck auf die Pfote wurde mit der Hilfe eines Analgesi-
meters der Firma Ugo Basile in Form des Randall-
Selitto-Tests erzeugt.
- 20 Als Vergleichsbeispiele zu der erfindungsgemäßen Zusam-
mensetzung dienen einerseits die intraperitoneale Ver-
abreichung von Promedol ohne Zusatz von Sauerstoffanio-
nenradikalen und andererseits die intraperitoneale Ver-
abreichung von Promedol mit zusätzlicher Gabe von Sau-
25 erstoffanionenradikalen, zu einen durch Inhalation mit
Hilfe der in DE 41 12 459 A1 beschriebenen Inhalations-
vorrichtung und zum anderen durch getrennte endonasale
Verabreichung einer flüssigen Wasserstoffperoxidlösung
in der Konzentration 10⁻⁵ mol/l.
- 30 Die erfindungsgemäße Verabreichung bestand in einer Mi-
schung aus Xanthin-Oxidase/Xanthin und Promedol in Do-

sen von 5, 2, 1 und 0,1 mg pro kg Körpermasse der Tiere. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt:

5 Tabelle 6: Verstärkung der analgetischen Wirkung von Promedols in einer Kombination mit Sauerstoffradikalen, hier: Produkte der Xanthine-Oxidase/Xanthine-Reaktion, im Vergleich zu intraperitonealer Einleitung des Analgetikums ohne NSAS (Gruppen II-IV) und zu endonasalen Applikationen von NSAS (Gruppen V-VII).

Tiergruppen	Ausgangswert der Nozizeption	Zeit nach der Injektion bzw. Applikation des Promedols, Minuten			
		30	90	150	210
I. Kontrollgruppe, (n=10)	7,2±1,5	6,2±1,2	5,7±1,3	5,4±1,0	5,4±1,1
II. Promedol, 1,0 mg/kg; i/p. (n=10)	6,7±0,9	6,2±1,9	5,4±1,4	5,0±1,2	4,8±0,9
III. Promedol, 2,0 mg/kg; i/p. (n=12)	7,8±1,6	10,1±1,1*)	9,3±1,0*)	8,0±1,1	7,5±0,9
IV. Promedol, 5,0 mg/kg; i/p. (n=10)	6,4±0,7	11,0±1,0*)	9,8±1,3**)	8,3±1,7*)	6,7±1,0
V. Promedol, 1,0 mg/kg; i/p. + O ₂ ⁻ -Inhalation (n=14)	6,9±1,6	8,1±3,6*)	8,1±2,3**)	9,6±5,0**)	5,8±2,3
VI. Promedol, 1,0 mg/kg; i/p. + endonasale H ₂ O ₂ -Applikation, (n=10)	7,1±1,8	8,4±2,8*)	8,7±2,0**)	8,6±2,7**)	7,3±2,2
VII. Kombination Promedol (0,1 mg/kg)+Xanthine-Oxidase/Hypoxanthine, endonasal ^{#)} (n=12)	6,8±1,6	8,7±3,2**)	9,2±3,0**)	9,0±2,9**)	8,8±2,2**)

10 Superoxid-Generierungsgeschwindigkeit: 0,025 µM/min;
Appliziertes Gesamtvolumen des H₂O₂: 440 µl (entspricht 4 Hub von 110 µl)

15 *) Signifikanz p < 0,05 und **) p < 0,01 gegenüber dem Ausgangswert in jeder gegebenen Gruppe; #) Xanthine-Oxidase-Aktivität 0,79 Einheiten/mg Eiweiss; Konzentration des Hypoxanthins 0,1 mM.

Die in Tabelle 6 aufgeführten Ergebnisse (Gruppe VII) demonstrieren eine stärker ausgeprägte Erhöhung der schmerzlindernden Effektivität des Analgetikums in einer Zusammensetzung mit Sauerstoffanionenradikalen bei der endonasalen Applikation im Vergleich zu der Effektivität des Promedols bei parenteraler Einleitung, sowie bei der geteilten Einwirkung von Sauerstoffanionenradikalen (endonasal) und des Analgetikums (intraperitoneal). Eine erhöhte Effektivität der endonasalen Form entfaltet sich sowohl in der Verlängerung als auch in der Verstärkung des schmerzlindernden Effektes, bei der

10-50 mal niedrigeren Dosis des Promedols im Vergleich zu allen anderen Anwendungsarten. Die vorliegenden Experimente zeigen auf, dass Sauerstoffanionenradikale in Kombination mit Promedol den schmerzlindernden Effekt des Analgetikums potenzieren bzw. supra-additiv verstärken.

Beispiel 5:

Untersucht wurde die Verstärkung der therapeutischen Effektivität des Analgetikums Metamizol. Insgesamt nahmen an den Beobachtungen 5 Freiwillige teil. Das Präparat für die endonasale Einleitung bestand aus einer Kombination von Wasserstoffperoxid (10^{-6} mol/l entspricht einer Dosis von $6,8 \cdot 10^{-7}$ mg) und Metamizols (Dosis von 10 mg). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 7 zusammengefasst. Bei allen Patienten wurden die Beobachtungen erst 6 Stunden nach der letzten Anwendung der Schmerztherapie gemacht.

Tabelle 7: Ergebnisse bei einmaliger endonasaler Anwendung von H_2O_2 +Metamizol bei 5 Patienten mit dauernden oder starken Schmerzen. Dosis des Metamizols = 10 mg.

Patient (Name und Alter)	Klinische Diagnose	Dauer der Erkrankung, Wochen	Niveau der Schmerzen (subjektiv, Skala 0-5)		Dauer des Effektes, Stunden
			Vor der Applikation	Nach der Applikation	
1. Mann K-r, 66 J.	posttraumatische Kopfschmerzen	7	4	1	14
2. Frau U-va, 58	postherpetische Facialschmerzen	78	4	1	22
3. Mann R-v, 39	Schmerzen nach Handverbrennung	1 Tag	5	1	6
4. Frau P-ko, 69	postherpetische Facialschmerzen	48	4	0	17
5. Herr B-s, 32	posttraumatische Kopfschmerzen <u>Die grundlegenden Nervenverbindungen zwischen Rezeptoren der Nasenhöhle und Strukturen des Gehirns waren verletzt bzw. zerstört.</u>	104	3	3	0

Die Beobachtungen 1-4 bestätigten die Effektivität des Verfahrens bei Menschen. Beobachtung 5 (kein Effekt) bestätigte die wichtige Rolle der Nasenhöhlerezeptoren in der Effektivität endonasaler Arzneimittelanwendungen. Dies ist umso überraschender, als dass das nicht narkotische Analgetikum Metamizol (Dipyrone) bei einer nasalen Anwendung therapeutisch nicht wirksam ist. Bei allen Patienten war die Anwendung des Metamizols sowohl per os in der Dosis 500 mg als auch endonasal in der Dosis 10 mg ohne Zugabe von Sauerstoffanionenradikalen nicht effektiv. Bei einer Kombination mit Sauerstoffanionenradikalen entfaltet Metamizol hingegen eine stark ausgeprägte schmerzlindernde Wirkung.

Beispiel 6:

Die zwei folgenden Beispiele (Tabelle 8) demonstrieren die Effektivität endonasaler Applikationen des Neurotransmitters Dopamin in einer Kombination mit verschiedenen vasoaktiven Substanzen: L-Arginin (als biochemische Quelle des Stickstoffmonoxides NO), sowie Wasserstoffperoxid. Es ist zu betonen, dass bei den herkömmlichen Verabreichungsformen das Dopamin nicht fähig ist, die Bluthirnschranke durchzudringen.

Tabelle 8: Wiederherstellung verletzter Spontanaktivität durch die i/p Gabe des Haloperidols (100 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten, verursacht durch die einmalige endonasale Applikationen von Dopamin (0,025 mg entspricht 0,125 mg/kg Körpergewicht) in der Kombination mit L-Arginin (10^{-5} mol/l entspricht $1,75 \cdot 10^{-4}$ mg/kg Körpergewicht) oder H_2O_2 (10^{-6} mol/l entspricht $3,4 \cdot 10^{-6}$ mg/kg Körpergewicht).

Tiergruppen	Die summarische Spontanaktivität [Anzahl messbarer Bewegungen]
I. Intakte Kontrolle (n = 7)	35 ± 8
II. Haloperidol i/p (n = 9)	3 ± 3 ^{##}
III. Haloperidol i/p + Dopamin endonasal (n = 5)	2 ± 1,7 ^{##}
IV. Haloperidol i/p + H ₂ O ₂ endonasal (n = 5)	3 ± 1,9 ^{##}
V. Haloperidol i/p + H ₂ O ₂ +Dopamin endonasal (n = 7)	38 ± 7 ^{**}
VI. Haloperidol i/p + L-Arginin+Dopamin endonasal (n = 6)	27 ± 6 ^{**}

##) Signifikanz P II,III,IV vs. I < 0,01; **) = P V,VI vs. II,III,IV < 0,01.

5 Beispiel 7:

Beobachtet wurde der therapeutische Effekt einer endonasalen Verabreichung eines Gemisches aus Sauerstoffanionenradikalen und Dopamin an Kranke mit der klinischen Diagnose Parkinson'sche Krankheit in fortgeschrittenen Stadien (Stadien 2,0 – 3,0 nach Hoehn & Yahr). Insgesamt nahmen an den Beobachtungen 3 Freiwillige teil. Das Präparat für die endonasale Applikation war eine Kombination von Wasserstoffperoxid (10⁻⁷ mol/l) mit Dopamin (1 mg). Alle Patienten hatten zum Tag der klinischen Beobachtung eine regelmäßige Standardtherapie der Krankheit durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Beobachtungen sind in der Tabelle 9 zusammengefasst.

20 Tabelle 9: Ergebnisse der Beobachtungen der therapeutischer Wirkung bei einmaliger Anwendung des Präparates "H₂O₂+Dopamin" bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit (Veränderungen der motorischen Funktionen und der Mimik).

Patient u. Erkrankungs- dauer	Tremor		Rigor		Gang		Mimik	
	vor Behandlung	nach Behandlung	vor Behandlung	nach Behandlung	vor Behandlung	nach Behandlung	vor Behandlung	nach Behandlung
Mann E-n, 8 Jahre	+++	+++	++	+++	+	+++	++	++
Mann G-o, 3 Jahre	+	+++	+++	+++	+	+++	++	++++
Frau N-a, 6 Jahre	+++	+++	++	+++	+	++	+	+++

Die Zeichen +, ++, +++ und ++++ bedeuten eine sehr schlechte, schlechte, gute und sehr gute Funktion.

5

In der DE-PS 197 08 643 ist eine mäßige therapeutische Wirkung endonasaler Applikationen des Superoxids bzw. des Wasserstoffperoxids bei Patienten mit Zitterlähmung (Parkinson-Krankheit) beschrieben. Es wurde später festgestellt, dass der Heileffekt der Sauerstoffanionenradikale vorzugsweise in den Anfangsstufen der Erkrankung (Stadien 1.0 - 1.5 nach Hoehn & Yahr) beobachtet wird. Zusätzlich wurde in DE 197 08 643 festgestellt, dass sich der Heileffekt der NSAS erst nach 10 bis 20 Tagen der Behandlung entwickelt. Bei Anwendung der Erfindung entsteht dagegen bei allen Patienten ein positiver Heileffekt in wenigen Minuten nach der Einwirkung und bleibt innerhalb von 6 bis zu 72 Stunden subjektiv bzw. objektiv (Arzt) nachweisbar.

10

15

Beispiel 8:

20

25

Patientin: 61 Jahre; Klinische Diagnose: Adynamische Depression mit Verstimmungserscheinungen. Die grundlegenden klinischen Symptome: Apathie, Trauer, Besorgnis, feindselige Gesinnung gegenüber den Familienmitgliedern. Bisherige Behandlung: Antidepressanten Amitriptiline, Desipramine, Maprotiline sowie Kavasedon u.a.. Es wurde eine unregelmässige Annahme der Arzneimitteln infolge schlechter Verträglichkeit festgestellt.

30

Infolge der anhaltenden Verschlechterung des Zustandes wurde die endonasale Einleitung (Spray) der Zusammen-

setzung "H₂O₂+Tryptophan" mit Konzentrationen von 0,1 mg Tryptophan und 3,4*10⁻⁴ mg H₂O₂ unternommen. Insgesamt wurden 2 endonasale Applikationen des Sprays, jeweils 200 µl in jeder Nasenhöhle, täglich innerhalb von zwei
5 Tagen durchgeführt.

Ergebnis: Die Patientin hat subjektiv eine Verbesserung des psychischen Befindens 4 Stunden nach der ersten Applikation verzeichnet. Am zweiten bzw. dritten Tag wurden subjektiv und objektiv (Arzt) offenbare positive
10 Veränderungen festgestellt. Alle klinischen Hauptsymptome der Erkrankung sind praktisch zurückgetreten. Die Patientin berichtete über eine Erhöhung der Arbeitsfähigkeit, eine Verbesserung der Stimmung und den Rückgang negativer Emotionen. In Laufe einer nachfolgenden
15 3-wöchigen Behandlung wurde eine endonasale Applikation pro Woche gemacht. Der bezeichnete verbesserte Zustand hielt während der 30-tägigen Beobachtungsperiode an. Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten.

Beispiel 9:

20 Untersucht wurde die Verstärkung der analgetischen Wirkung des Dermorphins in Kombination mit Xanthine-Oxidase/Xanthine im Vergleich zu den bekannten intraperitonealen und endonasalen Methoden der Anwendung des Dermorphins (Tabelle 11). Die Experimente wurden mit
25 Männchen weißer rassenloser Ratten durchgeführt. Die analgesierende Aktivität wurde nach der Methode des zurückziehenden Schwanzes (tail flick reflex) untersucht. Die Reaktion wurde eine Stunde nach Gabe der Präparate registriert.

Tabelle 11:

Experimentelle Gruppen	Analgetische Wirkung (in % zur Kontrolle)
1. Intraperitoneale Gabe des Dermorphins (0,05 mg/kg)	12,5 ± 4,2
2. Endonasale Gabe des Dermorphins (0,05 mg/kg)	26,2 ± 6,1*)
3. Endonasale Gabe des Dermorphins (0,005 mg/kg) in Kombination mit Xanthinoxidase/Xanthin	46,9 ± 6,4**)#)

Applikationsvolumen: 20 µl

*) Signifikanz p 2 vs. 1 < 0,01; **) = p 3 vs. 1 < 0,01; #) = p 3 vs. 2 < 0,01. Enzymatische Aktivität der Xanthine-Oxidase = 0,79 I.E./mg Eiweis; Konzentration des Xanthins = 0,1 mM.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Sauerstoffanionenradikale-bildende Mischung Xanthinoxidase/Xanthin in Kombination mit dem Oligopeptid 9 DAFGYPS-NH₂ (Dermorphin) bei endonasaler Verabreichung die antinozizeptive (analgesierende) Wirkung des Analgetikums bedeutend verstärken.

Beispiel 10:

Bekannt ist die Anwendung von Phenobarbital für die Behandlung von Epilepsie. Die Nachteile dieser Behandlung sind unerwünschte Nebenwirkungen, wie z.B. eine Erhöhung der P-450-Aktivität in der Leber und eine Modifikation des Metabolismus vieler Arzneimittel, sowie Übelkeit, Schwindel u.a. Phenobarbital wird üblicherweise in einer Dosis von etwa 100 mg verabreicht.

Untersucht wurde die Phenobarbitalwirkung bei einer endonasalen Anwendung auf geschlechtsreifen weiße Mäuse. Verglichen wurden die sedative sowie die schlafauslösende Wirkung der endonasalen Applikation des Phenobarbitals ohne Sauerstoffanionenradikale mit der Applikation des Komplexes Glukose-Oxidase/Glukose + Phenobarbital. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Verstärkung der schlafauslösenden Wirkung des Phenobarbitals bei Kombination mit Glukose-Oxi-

dase/Glukose im Vergleich zur reinen endonasalen Applikation des Phenobarbitals.

Experimentelle Gruppen	Dauer des Schlafes (Minuten)
Kontrollgruppe Phenobarbital endonasal 60 mg/ml (n = 7)	248,5 ± 22,2
Experimentelle Gruppe Glukose-Oxidase/Glukose + Phenobarbital endonasal 5 mg/ml (n = 6)	369,8 ± 29,4 **)

**) = $p < 0,01$.

5 Die enzymatische Aktivität der Glukose-Oxidase = 0,66 IE/mg; die Glukose-Konzentration = 0,15 mM.

Beispiel 11:

Untersucht wurde die Verhinderung eines epileptischen Anfalls in der Anfangsphase bei einem 19 Jahre alten Patienten mit der klinischen Diagnose essentielle Epilepsie. Die Symptome, die dem Anfall vorangingen, waren: erhöhte Erregbarkeit, Merkmale tonischer Spannung der Muskeln, unwillkürliches Urinieren. In der Regel führten die aufgezählten Merkmale bei diesem Patienten unvermeidlich zu einem großen epileptischen Anfall.

Dem Patienten wurden doppelt in einem Intervall von 3 Minuten endonasale Applikationen einer Zusammensetzung von H_2O_2 +Phenobarbital verabreicht. Die effektiven Dosen des Phenobarbitals betrugen jeweils 10 mg.

20 Ergebnis: 3 Minuten nach der zweiten Applikation der Zusammensetzung traten die Merkmale tonischer Spannung der Muskeln zurück. Das Verlangen auf Urinieren hörte auf. Es entwickelte sich eine mäßige Schläfrigkeit. Innerhalb von drei nachfolgenden Tagen trat kein epileptischer Anfall auf.

Beispiel 12:

Es ist bekannt, dass bei Migränikern die üblicherweise verwendeten Arzneimittel, nämlich Ergotamine, Methyl-

sergide, tryzyklische Antidepressanten, Karbamazepine, Sumatriptane u.a. verschiedene Nebenwirkungen, z.B. Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Tremor, Schläfrigkeit, Hautreaktionen usw. verursachen können.

- 5 Im vorliegenden Beispiel wurden klinische Versuche zur Verhinderung von Migräne-Attacken in der Anfangsphase bei zwei Patientinnen, 36 und 28 Jahre alt, beide mit der klinischen Diagnose einer Migräne unternommen.

- 10 Die charaktervollen Symptome, die dem Anfall vorangingen, waren: Aura (eine Patientin), einseitige, sich steigernde Kopfschmerzen, Übelkeit. Die aufgezählten Merkmale bei dieser Patientinnen entwickelten sich unvermeidlich zu einer Migräne-Attacke.

- 15 Den Patientinnen wurde endonasal die Zusammensetzung H_2O_2 +Phenobarbital appliziert. Die effektive Dosis des Phenobarbitals war jeweils 10 mg.

- 20 Ergebnis: ca. 5 Minuten nach der Applikation haben beide Patientinnen über das Zurücktreten der aufgezählten Merkmale der Migräne-Anfälle berichtet. Im Laufe der nachfolgenden 72 Stunden haben sich keine weiteren Migräne-Attacken bei diesen Patientinnen entwickelt.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Mittel mit auf das zentrale Nervensystem einwirkenden Wirkstoffen, dem eine nasenschleimhautaktive Substanz zur endonasalen Applikation zugesetzt ist, dadurch gekennzeichnet,
5 dass eine kombinierte Zusammensetzung von freiradikalischen Produkten mit biologisch aktiven Substanzen zur Potenzierung der Wirkung angewendet wird, wobei die Potenzierung in Kombination mit Sauerstoffanionenradikalen (SAR) und/oder stickoxidaktiven Produkten erfolgt.
10
2. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Potenzierung durch arzneiliche Substanzen bzw. Metabolite verschiedener Art und solchen chemischer Natur erfolgt.
- 15 3. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Potenzierung in Zusammenhang von freien Radikalen verschiedener Natur (SAR, NO-Radikale) bzw. von entsprechenden Radikalbildnern erfolgt.
- 20 4. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die nasenschleimhautaktiven Substanzen Perhydroxylradikale, Wasserstoffperoxid, Hydroperoxid-Radikale oder deren Hydratcluster sind.
- 25 5. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die nasenschleimhautaktiven Substanzen Formen des Stickstoffmonoxids (NO) und deren Vorläufer oder Folgeprodukte sind.

- 5 6. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die nasenschleimhautaktiven Substanzen biochemische, physiologische Vasodilatoren, vorzugsweise Arginin, Bradykinin, Harnstoff oder Eicosatriensäure-Derivate sind.
7. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 6, gekennzeichnet durch eine Mischung, die nasenschleimhautaktive Substanzen in einer Konzentration von 10^{-12} Mol/l bis 10^{-1} Mol/l enthält.
- 10 8. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 6, gekennzeichnet durch eine Mischung, die nasenschleimhautaktive Substanzen in einer Konzentration von 10^{-5} enthält.
- 15 9. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das herkömmliche arzneiliche Substanzen in einer Dosis von 0,001 mg bis 100 mg pro Dosierungseinheit enthalten ist.
- 20 10. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Metabolit in einer Dosis von 0,0001 mg bis 100 mg pro Dosierungseinheit enthalten ist.
- 25 11. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die arzneiliche Substanzen Promedol, Metamizol, Phenobarbital, Methadon, Tramadol, ASS oder Sildenafil sind.
- 30 12. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Metabolit Tryptophan, Gamma-Aminobuttersäure, Oxytocin, Dermorphin, zyklisches GMP, Glukose, Dopamin oder L-Dopa ist.

- 5 13. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere seiner aktiven Komponenten in der Zusammensetzung von Liposomen und/oder Nanosomen enthalten sind.
- 10 14. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere seiner aktiven Komponenten in von der Lösung unterschiedlichen Formen in der Zusammensetzung enthalten sind.
- 15 15. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass in seiner Zusammensetzung pharmazeutisch akzeptable, behelfsmäßige Substanzen enthalten sind.
- 20 16. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die behelfsmäßigen Substanzen Stabilisatoren, Antioxidanten, pH-Regulatoren, Osmoregulatoren oder antimikrobielle Substanzen sind, die in Kombination mit einer pharmazeutischen Substanz ihrer Anwendung adäquat enthalten.
17. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass es ein endonasal applizierbares Spray ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 03/03376

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/08 A61K47/16 A61K45/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/32120 A (GOLDSTEIN & LEWIN TECH GMBH ; GOLDSTEIN NAUM (DE); LEWIN THOMAS (DE)) 17 October 1996 (1996-10-17) cited in the application page 8, line 4 - line 23; example 8	1-17
Y	DE 197 08 643 A (GOLDSTEIN & LEWIN TECH GMBH) 27 August 1998 (1998-08-27) page 2, line 62 - page 3, line 3	1-17
Y	US 6 200 591 B1 (DITTELT LEWIS W ET AL) 13 March 2001 (2001-03-13) column 3, line 46 - line 64; examples 4,5	1-17
Y	EP 0 967 214 A (PFIZER LTD ; PFIZER RES & DEV (IE)) 29 December 1999 (1999-12-29) column 1, paragraph 5 - column 2, paragraph 6; examples 1-3	1-17
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2004

Date of mailing of the international search report

16/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bochelen, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/03376

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/022663 A1 (ALFONSO MARK ET AL) 21 February 2002 (2002-02-21) Seite 2, Absätze 18-20 -----	1-17
Y	US 5 629 011 A (ILLUM LISBETH) 13 May 1997 (1997-05-13) column 1, line 60 - line 67 column 3, line 19 - line 26 -----	1-17
Y	GOZES I: "Neuroprotective peptide drug delivery and development: potential new therapeutics" TRENDS IN NEUROSCIENCE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 24, no. 12, 1 December 2001 (2001-12-01), pages 700-705, XP004326564 ISSN: 0166-2236 page 702 - page 703 -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/DK93/03376

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9632120	A	17-10-1996	DE 19514522 C1 AU 5001196 A WO 9632120 A1 EP 0822823 A1 JP 11503431 T	13-06-1996 30-10-1996 17-10-1996 11-02-1998 26-03-1999
DE 19708643	A	27-08-1998	DE 19708643 A1 AU 6819898 A CA 2259986 A1 WO 9836758 A2 EA 1107 B1 EP 0910392 A2	27-08-1998 09-09-1998 27-08-1998 27-08-1998 30-10-2000 28-04-1999
US 6200591	B1	13-03-2001	AU 4583899 A WO 9966933 A1	10-01-2000 29-12-1999
EP 0967214	A	29-12-1999	AU 746865 B2 AU 3579499 A BG 103510 A BR 9903273 A CA 2275554 A1 EA 1903 B1 EP 0967214 A1 HR 990195 A1 HU 9902076 A2 ID 23554 A JP 3263379 B2 JP 2000034232 A KR 2000006310 A NO 993051 A NZ 336382 A SG 77246 A1 SK 81999 A3 TR 9901444 A2 US 2002040139 A1 US 2003158206 A1 ZA 9904077 A	02-05-2002 06-01-2000 31-01-2000 09-05-2000 22-12-1999 22-10-2001 29-12-1999 29-02-2000 28-05-2000 04-05-2000 04-03-2002 02-02-2000 25-01-2000 23-12-1999 29-11-1999 19-12-2000 18-01-2001 21-01-2000 04-04-2002 21-08-2003 21-12-2000
US 2002022663	A1	21-02-2002	US 2001049391 A1 US 6017963 A AT 247461 T AU 714303 B2 AU 1060497 A CA 2234847 A1 DE 69629591 D1 EP 0877609 A1 JP 11500148 T JP 3152437 B2 WO 9717948 A1	06-12-2001 25-01-2000 15-09-2003 23-12-1999 05-06-1997 22-05-1997 25-09-2003 18-11-1998 06-01-1999 03-04-2001 22-05-1997
US 5629011	A	13-05-1997	AT 171872 T AU 3458093 A CA 2127805 A1 DE 69321458 D1 DE 69321458 T2 DK 625044 T3 EP 0625044 A1 ES 2123660 T3	15-10-1998 03-09-1993 19-08-1993 12-11-1998 18-03-1999 21-06-1999 23-11-1994 16-01-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/03376

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5629011	A	WO 9315737 A1	19-08-1993
		GB 2277682 A ,B	09-11-1994
		JP 7503481 T	13-04-1995
		NO 942787 A	27-07-1994
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/03376

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K47/08 A61K47/16 A61K45/08		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96/32120 A (GOLDSTEIN & LEWIN TECH GMBH ; GOLDSTEIN NAUM (DE); LEWIN THOMAS (DE)) 17. Oktober 1996 (1996-10-17) in der Anmeldung erwähnt Seite 8, Zeile 4 - Zeile 23; Beispiel 8	1-17
Y	DE 197 08 643 A (GOLDSTEIN & LEWIN TECH GMBH) 27. August 1998 (1998-08-27) Seite 2, Zeile 62 - Seite 3, Zeile 3	1-17
Y	US 6 200 591 B1 (DITTERT LEWIS W ET AL) 13. März 2001 (2001-03-13) Spalte 3, Zeile 46 - Zeile 64; Beispiele 4,5	1-17
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 8. März 2004		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 16/03/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Bochelen, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 967 214 A (PFIZER LTD ; PFIZER RES & DEV (IE)) 29. Dezember 1999 (1999-12-29) Spalte 1, Absatz 5 - Spalte 2, Absatz 6; Beispiele 1-3 -----	1-17
Y	US 2002/022663 A1 (ALFONSO MARK ET AL) 21. Februar 2002 (2002-02-21) Seite 2, Absätze 18-20 -----	1-17
Y	US 5 629 011 A (ILLUM LISBETH) 13. Mai 1997 (1997-05-13) Spalte 1, Zeile 60 - Zeile 67 Spalte 3, Zeile 19 - Zeile 26 -----	1-17
Y	GOZES I: "Neuroprotective peptide drug delivery and development: potential new therapeutics" TRENDS IN NEUROSCIENCE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Bd. 24, Nr. 12, 1. Dezember 2001 (2001-12-01), Seiten 700-705, XP004326564 ISSN: 0166-2236 Seite 702 - Seite 703 -----	1-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/DE 03/03376

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9632120 A	17-10-1996	DE 19514522 C1 AU 5001196 A WO 9632120 A1 EP 0822823 A1 JP 11503431 T	13-06-1996 30-10-1996 17-10-1996 11-02-1998 26-03-1999
DE 19708643 A	27-08-1998	DE 19708643 A1 AU 6819898 A CA 2259986 A1 WO 9836758 A2 EA 1107 B1 EP 0910392 A2	27-08-1998 09-09-1998 27-08-1998 27-08-1998 30-10-2000 28-04-1999
US 6200591 B1	13-03-2001	AU 4583899 A WO 9966933 A1	10-01-2000 29-12-1999
EP 0967214 A	29-12-1999	AU 746865 B2 AU 3579499 A BG 103510 A BR 9903273 A CA 2275554 A1 EA 1903 B1 EP 0967214 A1 HR 990195 A1 HU 9902076 A2 ID 23554 A JP 3263379 B2 JP 2000034232 A KR 2000006310 A NO 993051 A NZ 336382 A SG 77246 A1 SK 81999 A3 TR 9901444 A2 US 2002040139 A1 US 2003158206 A1 ZA 9904077 A	02-05-2002 06-01-2000 31-01-2000 09-05-2000 22-12-1999 22-10-2001 29-12-1999 29-02-2000 28-05-2000 04-05-2000 04-03-2002 02-02-2000 25-01-2000 23-12-1999 29-11-1999 19-12-2000 18-01-2001 21-01-2000 04-04-2002 21-08-2003 21-12-2000
US 2002022663 A1	21-02-2002	US 2001049391 A1 US 6017963 A AT 247461 T AU 714303 B2 AU 1060497 A CA 2234847 A1 DE 69629591 D1 EP 0877609 A1 JP 11500148 T JP 3152437 B2 WO 9717948 A1	06-12-2001 25-01-2000 15-09-2003 23-12-1999 05-06-1997 22-05-1997 25-09-2003 18-11-1998 06-01-1999 03-04-2001 22-05-1997
US 5629011 A	13-05-1997	AT 171872 T AU 3458093 A CA 2127805 A1 DE 69321458 D1 DE 69321458 T2 DK 625044 T3 EP 0625044 A1 ES 2123660 T3	15-10-1998 03-09-1993 19-08-1993 12-11-1998 18-03-1999 21-06-1999 23-11-1994 16-01-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationaler Patentkennzeichen

PCT/DE 03/03376

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5629011 A		WO 9315737 A1	19-08-1993
		GB 2277682 A , B	09-11-1994
		JP 7503481 T	13-04-1995
		NO 942787 A	27-07-1994